

EVALUAREA EFICIENȚEI METHOXIFLURANULUI (PENTHROX®) ÎN CALMAREA DURERII ACUTE: STUDIU-PILOT

Stanislav Groppa¹, dr. hab. în medicină, membru corespondent,
Adrian Belâi¹, dr. în medicină, conf. univ, **Gheorghe Ciobanu²**, dr. hab. în medicină, prof.
univ., **Boris Leonte²**, șef Departament Urgență, **Liviu Vovc²**, director Serviciu
Asistență Medicală de Urgență, **Eugen Vâlcu¹**, medic-rezident neurolog, USMF „Nicolae
Testemițanu”¹, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgență²

Introducere

Calmarea eficientă și sigură a durerii acute nu este doar o problemă medicală importantă. Din 2004, calmarea durerii este unul dintre Drepturile Fundamentale ale Omului [1]. Niciunul din analgezicele disponibile la ora actuală nu posedă eficiența dorită și nu este lipsit de efecte adverse [2]. De exemplu, protoxidul de azot necesită deținerea unui echipament costisitor și unui personal medical foarte calificat. Combinarea opioid/benzodiazepină impune prezența unei linii venoase periferice de securitate, iar titrarea dozei adecvate pentru analgezie sau sedare este relativ dificilă. Ketamina este asociată cu durate lungi de recuperare, iar propofolul – cu depresia respiratorie. Analgezia regională intravenoasă cere prezența unui echipament și a unui potențial specializat de expertiză [3].

Una dintre soluțiile posibile ale problemei calmării eficiente și sigure a durerii acute ar putea fi testarea eficienței analgezice în cadrul noilor indicații a unor medicamente, utilizate în trecut pentru realizarea anesteziei generale. Cu excepția protoxidului de azot, methoxifluranul (Penthrox®) este singurul analgezic inhalator, disponibil în prezent înafara sălii de operații.

Din această motiv, eficiența analgezică, siguranța și satisfacția pacienților, cu precizarea indicațiilor și stabilirea domeniilor posibile de aplicare a Penthrox-ului, necesită a fi evaluate prin prisma noilor cunoștințe și perspective.

În consecință, ne-am propus drept scop efectuarea unui studiu-pilot care să cuantifice efectele Penthrox-ului asupra durerii acute severe de origine traumatică.

Materiale și metode

Design-ul studiului

Studiul-pilot, de tip prospectiv, descriptiv, nerandomizat, a fost efectuat la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină de Urgență. Protocolul de studiu elaborat a fost aprobat de Comitetul de Etică al instituției. Criteriile de includere în studiu au fost: persoană adultă (≥ 18 ani), cu durere intensă (≥ 50 mm pe Scorul Vizual Analogic, SVA) de origine traumatică, pentru care nu a primit anterior un alt analgezic, obținerea acordului informat de participare la studiu. Criteriile de excludere au fost bazate pe prezența unei contraindicații la administrarea methoxifluranului, cum ar fi, de exemplu, afecțiunea renală sau hepatică, diabetul zaharat, starea de comă, instabilitatea hemodinamică ș.a., sau refuzul pacientului de a participa la studiu.

Administrarea methoxifluranului (Penthrox®)

Methoxifluranul a fost autoadministrat de către pacient prin inhalare, cu ajutorul inhalatorului Penthrox® (fig. 1), după o scurtă instruire în prealabil. Inhalatorul, încărcat cu 3 mL de methoxifluran, produce o concentrație de vapor de 0,1-0,2% (când orificiul de diluție este deschis) sau 0,3-0,4% (când orificiul de diluție este închis). Efectul farmacologic complet se instalează după 8-10 inspirații profunde.

Au fost înregistrați parametrii generali (vârsta, masa corporală, înălțimea) și cei specifici scopului propus. În această ordine de idei, au fost apreciate cu ajutorul SVA: intensitatea durerii și gradul de anxietate a persoanei înainte de începerea analgeziei, în timpul inhalării, imediat după terminarea inhalării și peste 45 de minute de la terminarea administrării Penthrox®-ului. Satisfacția pacienților a fost apreciată prin intermediul Scorului Likert de 5 puncte (foarte satisfăcut, satisfăcut, indiferent, nesatisfăcut, foarte nesatisfăcut).



Figura 1. Inhalatorul Penthrox® și flaconul de 3 mL de methoxifluran

Achiziția datelor

Au fost definite drept evenimente adverse severe eventualitatea următoarelor situații: acrocianoza, apneea, stridorul, laringospasmul, obstrucția căilor aeriene superioare, bronhospasmul, instabilitatea hemodinamicii, reacții paradoxale, aspirația pulmonară, regurgitarea, necesitatea de a intuba traheea, leziunea neurologică permanentă.

Analiza datelor

Datele au fost numerizate în tabele Excel, versiunea 2007 (Microsoft®, SUA). Analiza statistică a fost executată cu ajutorul soft-ului GraphPad Prism®, versiunea 4.1 (GraphPad Software, San Diego, California, SUA). Pentru analiza statistică a parametrilor cu valori continue a fost utilizat testul ANOVA. Pentru numărul de 20 de persoane, cuprinse în studiul nostru, care a generat 4 coloane de date, o valoare critică a testului $F \geq 3,13$ permite identificarea diferenței statistic semnificative cu o probabilitate de 95%. Valoarea critică pentru F a fost obținută din tabele statistice precalculate. În cazul obținerii unui $F \geq 3,13$, s-a calculat mărimea diferenței obținute prin aplicarea post-testului de semnificație Bonferroni, unde un $p \leq 0,05$ a fost considerat semnificativ. Rezultatele sunt prezentate drept valori medii. În cazurile considerate relevante, au fost calculate și intervalele de încredere de 95% (95CI).

Cuantificarea eficienței clinice a Penthrox-ului s-a reflectat prin prisma indicatorului NNT (*number need to treat*), ce reprezintă numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a observa manifestarea efectului clinic dorit al medicamentului studiat. Pentru calculul NNT, drept valoare de departajare eficient/ineficient a fost considerată reducerea intensității durerii cu $\geq 50\%$ a scorului SVA față de valoarea inițială.

Rezultate

În studiu au fost incluși 20 de pacienți, 12 bărbați și 8 femei, cu o vârstă medie de 42,7 (95CI 34,3-51) ani, o masă corporală medie de 70,7 (95CI 66,5-74,8) kg și o înălțime medie de 170 (95CI 166-173) cm. Cauza durerii acute a fost: luxația articulațiilor de membru superior – 7 (35%) cazuri, fractura de maleole – 4 (20%) cazuri, procedurile medicale dureroase – 4 (20%) cazuri, transportul intraspitalier al pacientului traumatizat – 3 (15%) cazuri, lombalgia acută – 2 (10%) cazuri. Efectul analgezic obținut în urma auto-administrării Penthrox®-ului este prezentat în figura 2. A fost constatată o reducere medie de 68% (95CI 52-84%) a intensității durerii față de valorile inițiale (înainte de inhalarea Penthrox-ului).

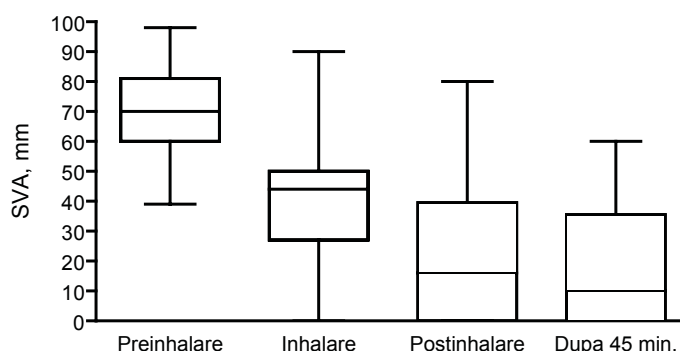


Figura 2. Efectul analgezic al methoxifluranului în calmarea durerii acute

Scăderea intensității durerii în funcție de etapele de achiziție de date și semnificația statistică a acestei scăderi este redată prin prisma post-testului Bonferroni în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Magnitudinea scăderii intensității durerii în analgezia cu methoxifluran

Coloane de valori	Diferența dintre medii	F	p	95CI a diferenței mediilor
Preinhalare vs inhalare	31,0	7,0	<0,001	18,9 – 43,3
Preinhalare vs postinhalare	47,6	10,7	0,001	35,4 – 59,8
Preinhalare vs după 45 de min.	53,8	12,1	0,001	41,6 – 66,0
Inhalare vs postinhalare	16,5	3,7	0,01	4,3 – 28,7
Inhalare vs după 45 de min.	22,8	5,1	0,001	10,6 – 35,0
Postinhalare vs după 45 de min.	6,3	1,4	ns	-5,93 – 18,5

Corespunzător, efectul anxiolitic obținut în urma auto-administrării methoxifluranului este prezentat în *figura 3*. Anxietatea pacienților s-a redus cu 73% (95CI 63-83%) față de nivelul inițial.

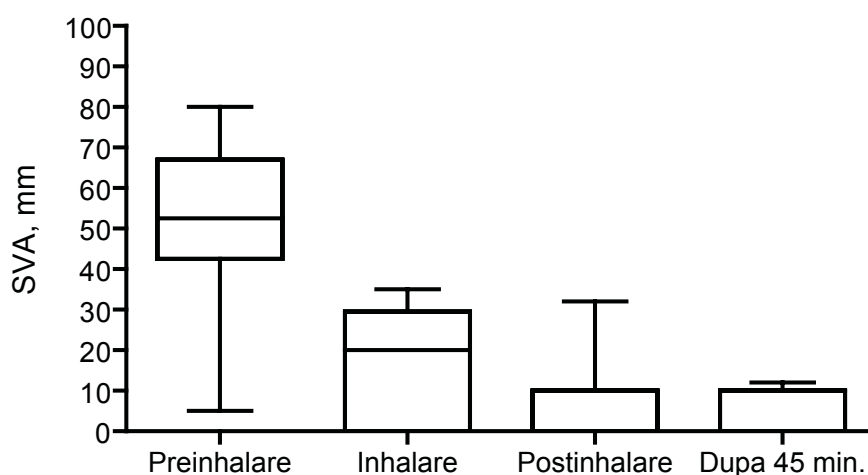


Figura 3. Efectul anxiolitic al methoxifluranului în cadrul calmării durerii acute intense de origine traumatică

Gradul de anxioliză în funcție de etapele de achiziție de date și semnificația statistică a efectului este redată prin prisma post-testului Bonferroni în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Anxioliza obținută în cadrul analgeziei cu methoxifluran

Coloane de valori	Diferența dintre medii	F	p	95%CI a diferenței mediilor
Preinhalare vs inhalare	33,6	7,9	< 0,001	22,0 – 45,1
Preinhalare vs postinhalare	43,7	10,2	< 0,001	32,0 – 55,3
Preinhalare vs după 45 de min.	45,2	10,6	< 0,001	33,6 – 56,8
Inhalare vs postinhalare	10,1	2,3	ns	-1,8 – 22,0
Inhalare vs după 45 de min.	11,7	2,7	ns	-0,2 – 23,6
Postinhalare vs după 45 de min.	1,6	0,4	ns	-10,3 – 13,5

Eficiența clinică a Pentrox-ului, reflectată prin prisma indicatorului NNT, în studiul nostru, a fost de 2,5. Analiza comparativă a datelor obținute cu cele relatate în literatură [6] pentru alte analgezice este prezentată în *tabelul 3*.

Analiza comparativă cu unele analgezice a eficienței clinice a Penthrox-ului prin prisma NNT

Medicamentul	Valoarea medie a NNT	Nr. pacienți studiați
Etoricoxib 180 mg per os	1,4	123
Ibuprofen 400 mg per os	2,9	101
Ibuprofen 200 mg per os	3,0	1414
Morfină 10 mg i.m.	3,4	946
Paracetamol 1000 mg per os	4,2	2759
Aspirină 600 mg per os	4,9	5061
Tramadol 100 mg per os	5,5	882
Methoxifluran (Penthrox)	2,5	20

Satisfacția pacienților, exprimată prin intermediul scorului Likert, este prezentată în *figura 4*.

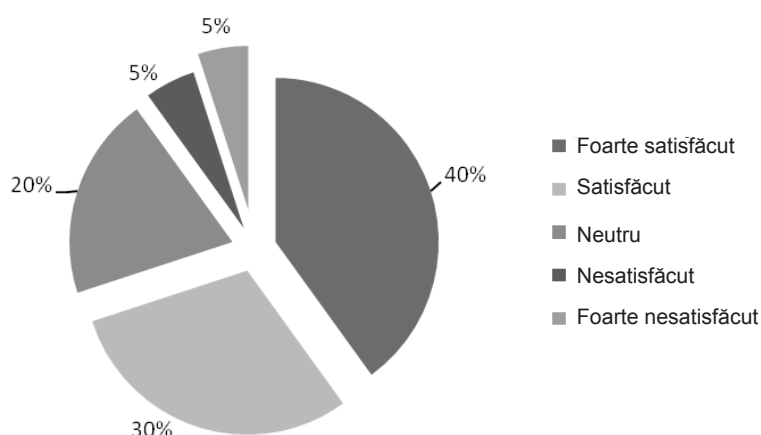


Figura 4. Gradul de satisfacție al pacienților referitor la eficiența clinică a methoxifluranului

Astfel, 70% din pacienți s-au declarat a fi mulțumiți de eficiența Penthrox-ului în calmarea durerii acute de origine traumatică. O singură pacientă s-a exprimat „total nesatisfăcută”, deoarece a avut grețuri în timpul inhalării preparatului și a solicitat schimbarea analgezicului. La cea de a doua pacientă, care s-a exprimat a fi „nesatisfăcută”, efectul analgezic al methoxifluranului nu a fost suficient pentru calmarea durerii în timpul reducerii fracturii de maleole, fiind necesară administrarea unui analgezic opioid (fentanil).

Nu au fost constatate modificări semnificative din punct de vedere clinic sau statistic în valorile presiunii arteriale, frecvenței cardiace, frecvenței respiratorii sau gradului de sedare pe durata sau după inhalarea methoxifluranului. Nu a fost înregistrat niciun eveniment advers sever, menționat în lista dată mai sus. Efecte farmacologice colaterale, nu neapărat negative, și considerate ne semnificative din punct de vedere clinic, au fost constatate la 85% din pacienți. Cele înregistrate au fost: dispoziție ameliorată – la 14 (70%) pacienți, vertij – la 13 (65%) pacienți, somnolență – la 6 (30%) pacienți, greață – la 1 (5%) pacient, și logoree – la 1 (5%) pacient.

Discuții

Există puține publicații contemporane care descriu eficiența analgezică a Penthrox®-ului. Babl F. și coaut. (2006) au raportat într-un studiu, efectuat pe un lot de 105 pacienți pediatrici, o reducere cu 34% a intensității durerii acute, tratate în condiții de prespital [4]. Buntine P. și coaut. (2007) au relatat la pacientul adult o reducere cu 24-32% a intensității durerii acute în aceleași condiții [5]. Datele înregistrate de noi (reducerea intensității durerii cu 68% (95CI 52-84%)) indică o magnitudine dublă a efectului analgezic vs cele relatate. Aceste diferențe ar putea fi explicate, probabil, prin deosebiri socio-culturale dintre populația australiană și cea din Republica Moldova, prin utilizarea Penthrox®-ului în cadrul altor indicații decât cele cu care au fost comparate datele sau prin numărul comparativ mic de pacienți, incluși în studiul nostru.

Indexul NNT de 2,5 plasează methoxifluranul alături de morfină (NNT 3,4), devansând cu mult tramadolul (NNT 5,5) – singurele preparate comparabile, în acest sens, prin prisma calmării durerii acute de origine traumatică.

Instalarea mai graduală a efectului analgezic, comparativ cu cel anxiolitic, observat în cazul studiului nostru, se explică, probabil, prin faptul că începerea manoperelor medicale inhibă fenomenul de anticipare a evenimentelor, produs de scoarța cerebrală și, respectiv, gradul de anxietate. Din contra, influxul nociceptiv, amplificat de manoperele medicale, contrabalansează efectul analgezic al medicamentului, manifestat cel mai bine după intervenție.

Nivelul de satisfacție de 70% din studiul nostru este comparabil cu cel raportat în metaanaliza lui Grindlay și Babl (2009) – 94% de pacienți și 74% – de asistente medicale satisfăcute de efect [7].

Cu toate că evaluarea efectului nefrotoxic al methoxifluranului nu a făcut parte din scopul cercetării noastre, acest aspect a fost aproape întotdeauna evocat de medicii care aveau în grijă pacienții incluși în studiu. După o pauză de cca 30 de ani, de când a fost scos din arsenalul anestezic datorită efectului lui nefrotoxic, methoxifluranul (Penthrox®) revine pe piața mondială în calitate de analgezic pentru calmarea durerii acute. Duratale scurte de administrare și dozele semnificativ scăzute de methoxifluran (Penthrox®), necesare pentru calmarea durerii, evită producerea efectului nefrotoxic, dependent de doza și durata de expoziție. Pentru a produce un efect nefrotoxic subclinic la pacientul adult, este nevoie de o doză de 20-24 g (96 mL) de methoxifluran, comparativ cu doza maximală nictimală de 1,5 g (6 mL), recomandată și utilizată în prezent [7].

Concluzii

1. Penthrox®-ul a redus intensitatea durerii acute cu 68% (95CI 52-84%) față de valorile inițiale (înainte de inhalare).

2. Penthrox®-ul a redus anxietatea cu 73% (95CI 63-83%) față de valorile inițiale (înainte de inhalare).

3. Eficiența clinică a Penthrox®-ului în calmarea durerii acute este comparabilă cu cea a morfinei și mai bună decât cea a tramadolului (NNT respectiv, 2,5 vs 3,4 vs 5,5), obținând un nivel de satisfacție a pacienților de 70%.

4. Efectele farmacologice colaterale (dispoziție ridicată, vertij, somnolență, greață, logoree), înregistrate la 85% din pacienți, nu au avut niciun impact negativ semnificativ.

Bibliografie selectivă

1. Brennan F., Carr D., Cousins M. *Pain management – a fundamental human right*. Anesth. Analg., 2007; 105: 205-221.
2. Krauss B., Green S. *Procedural sedation and analgesia in children*. Lancet, 2006; 367-380.
3. Davidson A., Eyres R., Cole W. *A comparison of prilocaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia for forearm reduction in children*. Paediatr. Anaesth., 2002; 12: 146-150.
4. Babl F., Jamison S., Spicer M., Bernard S. *Inhaled methoxyflurane as a prehospital analgesic in children*. Emerg. Med. Australas., 2006; 18: 404-410.
5. Buntine P., Thom O., Babl F., Bailey M., Bernard S. *Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane*. Emerg. Med. Australas., 2007; 19: 509-514.
6. Melzack R., Wall P. *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone Editions, 2005; 5-th edition, section 3, p. 418.
7. Grindlay J., Babl E. *Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting*. Emerg. Med. Australas., 2009; 21: 4-11.

Rezumat

Studiul de tip prospectiv, descriptiv, nerandomizat, efectuat asupra a 20 de pacienți, prezintă rezultatele testării eficienței analgezice a methoxifluranului (Penthrox®) în calmarea durerii acute de origine traumatică. Penthrox®-ul a redus intensitatea durerii acute cu 68% (95CI 52-84%) și anxietatea cu 73% (95CI 63-83%) față de valorile inițiale (înainte de inhalare). Eficiența clinică a Penthrox®-ului în calmarea durerii acute a avut un NNT de 2,5, fiind comparabilă cu cea a morfinei (NNT=3,6) și mai bună decât cea a tramadolului (NNT=5,5). Nivelul de satisfacție a pacienților a fost de 70%. Efectele farmacologice colaterale (dispoziție ridicată, vertij, somnolență, greață, logoree), înregistrate la 85% din pacienți, nu au avut niciun impact negativ semnificativ și au fost rapid reversibile.

Summary

This prospective, descriptive, non randomized study included 20 patients and presents results of methoxyflurane's (Penthrox®) analgesic efficiency tests for acute traumatic pain relief. Penthrox® reduced intensity of acute pain with 68% (95CI 52-84%) and anxiety with 73% (95CI 63-83%) in comparison with initial values (before inhalation). Clinical efficiency of Penthrox® with the aim of acute pain relief had a NNT of 2,5, being comparable with that of morphine's (NNT=3,6) and better than the one for tramadol (NNT=5,5). The level of patient's satisfaction was 70%. The side pharmacological effects (good mood, dizziness, drowse, nausea, logorrhea), registered in 85% of patients, had no significant negative impact.

EFICACITATEA DERIVATULUI IZOTIOUREIC RAVISET ÎN PREVENIREA DISMENOREEI PRIMARE

Ina Tocarciuc¹, medic ginecolog, **Victor Ghicavâi²**, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Corina Cardaniuc²**, asistentă, **Mihail Surguci²**, asistent, **Mihail Todiraș³**, cercetător principal, policlinica nr.10, USMF „Nicolae Testemițanu”, Agenția Medicamentului³

Introducere

Dismenoreea sau menstruația dureroasă, afectează 40-95% din femeile care au menstruație și cauzează probleme extensive de sănătate personală și publică, un grad înalt de absențare de la serviciu și pierderi economice severe. Există două tipuri de dismenoree: primară și secundară [6].

Dismenoreea primară este caracterizată prin crampe menstruale dureroase, fără o patologie organică pelvină depistabilă macroscopic. De obicei, debutează în adolescență, la scurt timp (6-12 luni) după menarhă și este caracterizată prin durere pelvină sub formă de crampe, care apare imediat înainte sau o dată cu debutul menstruelor și care durează de la 48 până la 72 de ore, fiind mai severă în prima și a doua zi a menstruației [3].

În dismenoreea secundară este prezentă o leziune vizibilă în structurile pelviene, care explică durerea. Aceasta poate fi cauzată de endometrioză, boala inflamatorie pelvină, dispozitivele intrauterine, cicluri neregulate sau probleme legate cu infertilitate, chisturi ovariene, adenomioză, mioame sau polipi uterini, sinechii intrauterine sau stenoza cervicală [1, 2, 3]. Durerea în dismenoreea secundară începe, de obicei, cu câteva zile înainte de debutul menstruației și durează mai mult timp pe parcursul ciclului menstrual.

Circa 50% din femeile postpubertare suferă de dismenoree primară, iar 10% sunt private de capacitatea de muncă de la una până la trei zile lunar. Aproximativ 15% din adolescente raportează dismenoree severă, aceasta fiind cauza principală a absențării școlare recurente de scurtă durată [1, 2].

Progresele obținute în studierea biochimiei prostaglandinelor și a rolului lor în fiziopatologia dismenoreei primare au stabilit o bază rațională pentru această dereglare.

Numeroase femei cu dismenoree au o secreție crescută de prostaglandine în țesutul endometrial, cu eliberarea crescută a acestora în fluidul menstrual. Studiul lui Powell A.M. et al. demonstrează că femeile cu dismenoree au concentrații menstruale semnificativ mai mari de PGF2 alpha și PGE2, comparativ cu femeile sănătoase [7]. Rezultatele studiilor existente confirmă sugestiile despre rolul important al PGF2 alfa în etiologia dismenoreei, sugerând și implicarea PGE2 în acest proces. Astfel, excesul de prostaglandine este considerat a fi o cauză directă a dismenoreei primare.

Prostaglandinele nu reprezintă, însă, întotdeauna cauza durerilor, ele apar și din cauza altor substanțe [4].

Ipoteza despre radicalul Oxidului nitric (NO), o moleculă gazoasă anorganică labilă, ca neurotransmițător a apărut pentru prima dată la sfârșitul anilor '80 – începutul anilor '90 și evidențe solide care susțin această idee au fost acumulate în decursul ultimei decade a secolului XX [8, 9].

Astăzi se cunoaște răspândirea *ubiquitară* a acestui mesager în vasele sanguine, țesut nervos, imunocite, aparatul reproductiv.

Rolul său în organism este complex, departe de a fi elucidat încă. Astfel, la nivel vascular determină relaxarea intensă, dar de scurtă durată a arteriolelor, efect exploatat, de altfel în terapie. Sintetizat